

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук

(3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.18. Внутренние болезни)

Мирзаева Карина Бадавиевича

на диссертацию Воробьевой Ольги Андреевны на тему «Фармакогенетические подходы к оптимизации профилактического применения витамина Д у детей первого года жизни с различными типами вскармливания», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.21. Педиатрия

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность исследования обусловлена многофакторностью недостаточности и дефицита витамина Д и высоким уровнем их распространенности среди детского населения, а также значимостью данного витамина для формирования костно-мышечной системы и иммунной системы детского организма. Профилактика дефицита витамина Д у детей имеет важное значение в отношении поддержания здоровья детского населения. Среди множества факторов, повышающих риск развития дефицитного состояния в отношении витамина Д, отдельно можно выделить ряд генетических факторов, которые в настоящее время активно изучаются.

Основные эффекты витамина Д реализуются путем связывания его с рецептором витамина Д (VDR), что объясняет пристальный научный интерес к полиморфизмам гена VDR, а именно TaqI(rs731236) и FokI(rs2228570). Уже

имеются данные об ассоциации данных полиморфизмов со статусом витамина Д и риском развития различных инфекционных и неинфекционных заболеваний. Многофакторность дефицита и недостаточности витамина Д у детей разных возрастных групп, и особенно у детей грудного возраста, требует пристального внимания к оценке как модифицируемых, так и немодифицируемых факторов риска. Выявление фармакогенетических особенностей, влияющих на статус витамина Д у детей, открывает возможность использования персонализированной профилактики дефицита витамина Д у детей. Таким образом, выбранная тема диссертационной работы является актуальной в контексте современных тенденций развития педиатрии и фармакогенетики.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Проспективное наблюдательное исследование выполнено на высоком методологическом уровне, с соблюдением международных этических норм. Число исследуемых детей достаточно для выявления искомых закономерностей. Цель сформулирована ясно, задачи сообразны поставленной цели. Современные методы обследования и статистического анализа соответствуют цели и задачам. Результаты представлены достаточно полно и последовательно. Выводы и практические рекомендации вытекают из полученных результатов и их обсуждения. Результаты полученных клинических и лабораторных исследований были проанализированы при помощи адекватных для данной выборки методов статистического анализа. Совокупность этих факторов указывает на обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Воробьевой О.А.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

На достоверность полученных результатов указывает достаточный размер выборки, тщательно продуманный ход исследования, адекватная статистическая обработка полученного материала в соответствии с задачами исследования и характером первичного материала. В диссертационной работе Воробьевой О.А. впервые в России проведено сравнительное изучение уровня витамина Д у детей грудного и раннего возраста с различными типами вскармливания в анамнезе, впервые проведена сравнительная оценка динамики соматометрических показателей в зависимости от генотипов полиморфных маркеров FokI, TaqI гена VDR. В ходе исследования изучена ассоциация двух полиморфизмов FokI и TaqI гена VDR в группе детей грудного и раннего возраста с заболеваемостью респираторными инфекциями: установлено влияние полиморфизмов FokI гена VDR на частоту респираторных инфекций у детей грудного возраста.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость полученных автором результатов заключается в их потенциале для повышения эффективности профилактики дефицита и недостаточности витамина Д у детей грудного и раннего возраста. Выявлены наиболее значимые модифицируемые факторы риска: режим медикаментозной профилактики, наличие антенатальной профилактики в анамнезе. Обнаружены перспективы применения фармакогенетического тестирования, а именно определение аллельных вариантов полиморфизма FokI и TaqI с целью выделения группы риска по развитию недостаточности и дефицита витамина Д. Выявленная взаимосвязь между частыми эпизодами респираторных инфекций в первом полугодии жизни и более низкими концентрациями витамина Д в крови, предполагает использование частоты эпизодов респираторных инфекций у грудных детей в качестве маркера недостаточности и дефицита витамина Д. Полученные данные могут стать основой для разработки методов персонализированной профилактики дефицита витамина Д у детей грудного возраста. Таким образом, работа имеет

важное значение как для развития фармакогенетики как науки, так и для практического улучшения методов лечения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, а именно следующим пунктам: 10 – проведение фармакогенетических исследований; 17 – изучение влияния лекарственных средств на качество жизни пациентов и здоровых добровольцев; 18 – фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний; 20 – разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности).

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, а ее результаты пункту 3 – оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По теме диссертации опубликованы 4 печатные работы, отражающие результаты диссертации: в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки – 4 статьи.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 133 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка. Работа проиллюстрирована 41 таблицей, 1 рисунком и 8 диаграммами. Библиографический указатель включает 145 работ, из них на русском языке – 14 источников, 131 работа на английском языке.

Разделы диссертации структурированы и соответствуют содержанию. Раздел «Введение» включает в себя основные характеристики работы: актуальность темы исследования, степень разработанности, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, соответствие диссертации паспорту научной специальности, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад автора, публикации по теме диссертации и структура и объем диссертации. Первая глава «Обзор литературы» изложена хорошо структурирована и отражает современное состояние проблемы. Глава «Материалы и методы» в полной мере отражает клинические и лабораторные методы исследования и характеристики исследуемых детей. Подробно описаны лабораторные методики. Используемые методы статистического анализа свидетельствуют о достаточном методологическом уровне выполнения работы. Глава «Результаты исследования» содержит результаты проведенного исследования, которые также проиллюстрированы таблицами, диаграммами и рисунками, отражающими полученные данные. В главе «Обсуждение» подробно анализируются полученные результаты, оценивается их значимость. В заключении кратко излагаются основные полученные результаты, подводятся итоги работы. Выводы соответствуют задачам изучения.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат соответствует требованиям ВАК РФ и отражает основные полученные результаты и материалы диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет. Общая оценка – положительная. При анализе результатов исследования Воробьевой О.А. в порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. В связи с чем дополнительно была изучена взаимосвязь между непосредственно комбинацией аллельных вариантов FokI и TaqI и уровнем витамина Д?

2. Какие имеются перспективы в отношении изучения взаимосвязи между полиморфизмами FokI и TaqI и физическим развитием детей?

Заданные вопросы вызваны большим клиническим интересом к представленной работе и не влияют на её высокую оценку.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Воробьевой Ольги Андреевны на тему «Фармакогенетические подходы к оптимизации профилактического применения витамина Д у детей первого года жизни с различными типами вскармливания» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной оригинальной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи, связанной с необходимостью улучшения эффективности профилактики дефицита и недостаточности витамина Д у детей грудного возраста, имеющей существенное значение для клинической медицины, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном

государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 г. (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Воробьева Ольга Андреевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук

(3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.18. Внутренние болезни),


заместитель руководителя Центра геномных

исследований мирового уровня «Центр

предиктивной генетики, фармакогенетики и

персонализированной терапии» ФГБНУ

РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского


_____ Мирзаев Карин Бадавиевич

Подпись доктора медицинских наук К.Б. Мирзаева заверяю:

Учёный секретарь ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского"

доктор медицинских наук Анна Андреевна Михайлова

«26» _____ 2026 г.



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Адрес: 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д.2

Контактный телефон: +7 499 246 63 69, Адрес электронной почты:

nrcs@med.ru, официальный сайт: <https://med.ru/>